

100 Vliv onkologické léčby na endokrinní systém u dětí s nádory v oblasti hlavy a mozku.

Magnová O.^{1,2}, Hřivňacká J.³, Zitterbart K.²

1) I. dětská interní klinika LF Mu a FN Brno

2) Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

3) Oddělení radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Zlepšení výsledků komplexní onkologické péče u dětí přináší s sebou zvýšenou prevalenci pozdních následků léčby. Poruchy růstu a další endokrinní postižení patří k těm, které, pokud nejsou včas diagnostikovány a léčeny, vedou k trvalým následkům v oblasti somatického a sexuálního vývoje dětí. Děti s nádorovým onemocněním v oblasti hlavy a mozku patří v této oblasti k nejrizikovější skupině vzhledem k lokalizaci onemocnění a způsobu léčby, která zahrnuje mimo operačního řešení také intenzivní chemoterapii a radioterapii.

Práce prezentuje vlastní zkušenosti v oblasti následků komplexní onkologické péče na skupinách pacientů léčených pro nádory v oblasti hlavy a pacientů s nejčastějším maligním nádorem mozku – meduloblastomem.

1. Radioterapie hypothalamo – hypofyzární (HH) osy

Porucha sekrece jednoho nebo více hormonů předního laloku hypofýzy může vzniknout následkem ozáření hypothalamo-hypofyzární osy, tvorba hormonů zadního laloku nebývá radioterapií ovlivněna. Účinek radioterapie závisí na dávce, frakcionaci, technice ozáření, a době trvání radioterapie, citlivější k poškození jsou děti mladší.

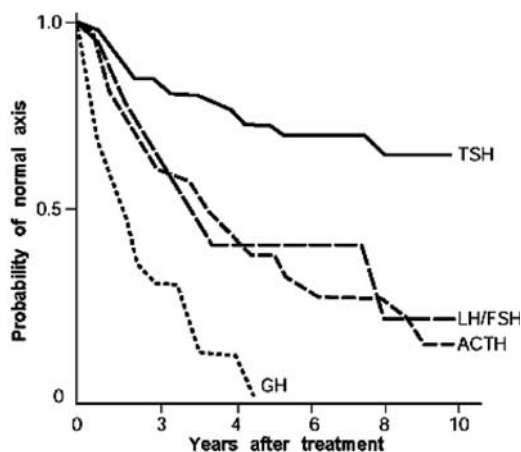
Existuje korelace mezi celkovou radiační dávkou a následnou poruchou hypofyzárních hormonů, typický je hormonální nedostatek, avšak u děvčat léčených v období útlého dětství se může rozvíjet předčasná puberta.

Ozáření HH oblasti:

18-24 Gy předčasná puberta, izolovaný nedostatek růstového hormonu

30-50 Gy kombinovaný deficit růstového hormonu, TSH, ACTH, LH/FSH

>60 Gy panhypopituitarismus



Pravděpodobnost zachování fyziologické fce HH osy po ozáření pro pituitární tumory v dospělosti (Littley, 1989)

Místem primárního poškození po radioterapii je hypothalamus, který je citlivější k nižším dávkám záření než hypofýza. Mechanismem vaskulárního nebo neuronálního poškození dojde k primárnímu snížení tvorby řídicích (releasing) hypothalamických hormonů, jejichž následkem dochází ke snižování sekrece hypofyzárních hormonů a atrofii buněk hypofýzy. Progredující hormonální deficit je pokračující účinek záření na buňky hypofýzy přispívá k dalšímu zhoršování hypofyzární hormonální produkce. Mimo klasického nedostatku růstového hormonu diagnostikovaného na základě nedostatečné odpovědi růstového hormonu na farmakologickou stimulaci, může RT vést k neurosekretorní dysfunkci růstového hormonu, pro který je typická zachovalá reakce po farmakologické stimulaci, ale nízká fyziologická spontánní sekrece růstového hormonu, která je zodpovědná za rozvoj růstové poruchy. Dle dostupných studií neurosekretorní dysfunkce předchází rozvoji klasického hormonálního deficitu.

Bylo potvrzena i závislost mezi celkovou dávkou radioterapie a časovým nástupem vzniku deficitu pituitárních hormonů (obr.)

2. Sarkomy v oblasti hlavy a krku

Na Klinice dětské onkologie jsou dlouhodobě sledovány celkem 4 děti s uvedenou diagnosou, jejichž léčba zahrnovala také radioterapii primárního tumoru v oblasti hlavy. Těžkým nedostatkem růstového hormonu trpí 3 z nich, kdy HH oblast byla dle radiačních plánů zasažena dávkou 40 – 44 Gy při ozařování nádoru v lokalizovaného v horní čelisti, etmoidálních dutinách a mastoidálním výběžku, u všech se růstová porucha projevila do 1 roku po ukončení léčby. 2 děti mají izolovaný nedostatek růstového hormonu, jedna dívka deficit kombinovaný s centrální hypothyreosou. 2 dívky s proběhlou radioterapií ve věku kolem 6 let života jsou také postiženy časným nástupem pubertálního vývoje, který může významně ovlivnit jejich dospělou tělesnou výšku.

U těchto děvčat očekáváme zlepšení dospělé výšky podáváním GnRHa (analoga gonadotropin releasing hormone), které zablokuje další tvorbu gonadotropinů a oddálí nástup puberty.

3. Meduloblastom

Skupinu pacientů s meduloblastomem tvoří 9 dětí, které jsou v současné době sledovány bez známek aktivní choroby po léčbě proběhlé v letech 2000-2006. Bez ohledu na složení souboru (pohlaví, věk při diagnóze, riziková skupina, intenzita radioterapie a chemoterapie) vykazují všechny děti ztrátu v tělesné výšce vzhledem k premorbidnímu stavu v rozsahu od – 0,5 do – 2,7 SDS. Na základě růstové poruchy v odstupu 1-2 let od ukončení intenzivní terapie byl u 6 dětí klasickými metodami (test s insulinovou hypoglykemií) potvrzen nedostatek růstového hormonu a 5 z nich je léčeno substitučními dávkami růstového hormonu. U zbývajících dětí nelze vyloučit neurosekretorní dysfunkci růstového hormonu nebo poruchu růstu vlivem intenzivní chemoterapie nebo konkomitantní chemo- a radioterapie, která může zesilovat růstovou poruchu bez ohledu na dosud zachovalou sekreci růstového hormonu.

5 dětí má sníženou funkci štítné žlázy, současné vyšetřovací možnosti nám však neumožňují přesnější rozlišení poruchy centrální od periferní následkem radioterapie kraniospinální osy. Poruchy nástupu puberty (předčasná) jsme ve skupině meduloblastomů nezachytili vzhledem k věkovému složení souboru, stejně jako se dosud neprojevil nedostatek gonadotropinů nebo centrální hypokortisolismus. Deficity těchto hormonů se obvykle objevují s odstupem 5-10 let po radioterapii.

Závěr

Nedostatečnou sekreci hypofyzárních hormonů neočekáváme jen u pacientů s středočárovým tumorem mozku, ale i u pacientů po léčbě nádorů mozku nepituitární oblasti a nádorů v oblasti hlavy. Aktivním vyhledáváním hormonálních poruch a zavedením substituční terapie můžeme předcházet klinickým potížím rizikových pacientů a v případě dětí i předcházet trvalému poškození.

Literatura

1. Gleeson HK, Shalet SM: The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivor of the childhood brain tumours, *Endocrine Rel Cancer*, 2004, 11, p. 589-602
2. Schmiedgelow M et al, Cranial radiotherapy od chidhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in large population based study, *Clinical Endocrinology*, 2000, 53, p.191- 197
3. Ogilvy- Stuart A et al, Cranial irradiation and early puberty, *J Clin Endocrinol Metab*, 78, 1994, 6, p. 1282-1286
4. Šnajderová M, Zemková D et al, Late sequelae of comprehensive antineoplastic therapy in children and adolescent with solid extracranial tumours: Effect on growth, pubertal development and gonadal function, *Čas Lék čes*, 136, 1997, 9, s. 276-278